

⑪ 公開特許公報(A)

平4-69383

⑫ Int. Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)3月4日

C 07 D 277/34
A 61 K 31/425
C 07 D 277/54

ADP

9164-4C
7475-4C
9164-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 置換チアゾリジン誘導体

⑮ 特 願 平2-179075

⑯ 出 願 平2(1990)7月6日

⑰ 発 明 者 新 形 邦 宏 埼玉県上尾市中分2丁目287
 ⑰ 発 明 者 高 橋 工 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9
 ⑰ 発 明 者 岩 岡 清 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9
 ⑰ 発 明 者 米 田 隆 茨城県つくば市並木3丁目22番地の7
 ⑰ 発 明 者 野 城 修 茨城県龍ヶ崎市長山6丁目15番地の9
 ⑰ 発 明 者 小 池 礼 子 茨城県新治郡千代田村下稻吉1456
 ⑰ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 長 井 省 三 外1名

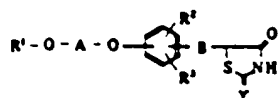
明 細 書

1 発明の名称

置換チアゾリジン誘導体

2 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中の記号は、以下の意味を有する。)

R¹: 置換又は非置換のアリール基。

A: アルキレン基。

B: 低級アルキレン基。

R²及びR³: 水素原子又はハロゲン原子。

Y: 酸素原子又はイミノ基。)

で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬、特に血糖低下剤として有用な

置換チアゾリジン誘導体及びその塩に関する。

(従来技術)

現在、糖尿病の治療剤として臨床上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適応に制限があり、時にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実で副作用も非常に少ないが、ときとして低血糖症をひき起こすことがあり、使用に当り充分な注意を払う必要があった。

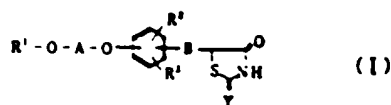
従来より、スルホニルウレア剤に代る血糖低下剤の開発研究が種々試みられてきたが、そのほとんどは消え、実用化されるに至ったものはない。

近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が、上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

しかし、これまでのインスリン感受性増強剤は作用が弱いあるいは高作用があるなど未だ満足すべき状態ではなく、より強力で副作用の少ない薬剤の開発が要望されている。

(課題を解決するための手段)

そこで、本発明者らは、種々の化合物を創製し、スクリーニングを進めてきた結果、下記一般式(I)で示される置換チアゾリジン誘導体がインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し臨床目的を達成しうるものであることを知見して本発明を完成させるに至った。



(式中の記号は、以下の意味を有する。)

R¹: 置換又は非置換のアリール基。

A: アルカレン基。

B: 低級アルカレン基。

R²及びR³: 水素原子又はハロゲン原子。

メチルペンタ基、1,1-ジメチルフタル基、1,2-ジメチルブタ基、1,3-ジメチルブタ基、2,2-ジメチルブタ基、2,3-ジメチルブタ基、1-エチルブタ基、2-エチルブタ基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などの炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のアルカレン基が挙げられる。

「シアノ置換低級アルカレン基」は、この「低級アルカレン基」の具体的基の任意の水素原子がシアノ基で置換した基を意味する。また「モノ若しくはジ低級アルカレンアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1個又は2個が上記「低級アルカレン基」の具体的基でモノ置換されたもの及び同一又は異なる基でジ置換されたものを意味する。

R²及びR³が示すあるいは上記アリール基の置換基としての「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

また、Aが示す「アルカレン基」としてはメ

チル基、水素原子又はイミノ基。)

すなわち、本発明は上記一般式(I)で示される化合物をその組成とし、その提供を目的とする。

以下に本発明化合物につき詳述する。

R¹が示す「アリール基」としてはフェニル基やナフタ基などの芳香族炭化水素基が挙げられ、この「アリール基」に置換していてもよい置換基としては、低級アルカレン基、シアノ置換低級アルカレン基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルカレンアミノ基などが挙げられる。これらの置換は同一又は異なり1乃至3個芳香環に置換していてもよい。

ここに「低級アルカレン基」としては、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-

メチルペンチル基、1,1-ジメチルフタル基、1,2-ジメチルブタ基、1,3-ジメチルブタ基、2,2-ジメチルブタ基、2,3-ジメチルブタ基、1-エチルブタ基、2-エチルブタ基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などの炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のものが挙げられる。

またBが示す「低級アルカレン基」としては上記「アルカレン基」のうち炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のものが挙げられる。

本発明化合物(I)は不斉炭素原子を有しており、その存在に基づく異性体が存在する。本発明は立体異性体の単離されたものあるいはその混合物が含まれる。

本発明化合物(I)は、チアゾリジン環に酸性官能基を有しているので塩基との塩を形成しうる。本発明には化合物(I)の塩も含まれるものであり、そのような塩としてはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。

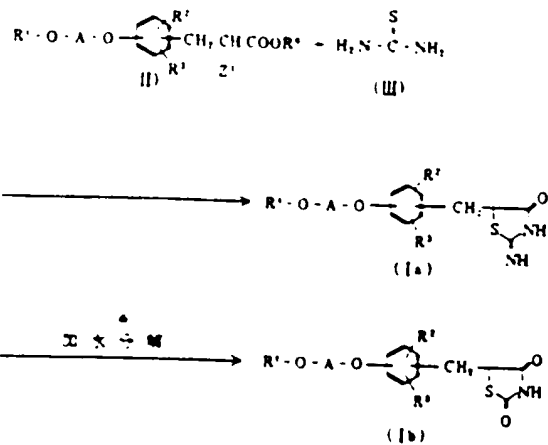
また、R¹がアミノ置換アール基であるときなど置換基の種類によっては、置換加塩を形成する場合もある。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、炭酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、酢酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メチルスルホン酸、エタンス

ルホン酸等の有機酸との置換加塩、グルタミン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(I)は、その基本骨格や基の構造を利用して種々の方法を用いて製造できる。以下に代表的製法を示す。

なお、本発明化合物の中には、本出願人の別途出願に係るビスチアゾリジン化合物を製造する際に副生成物として得られ、その実施例を掲記しているが、下記一般法を用いて製造することも可能であり、またその方が好ましい。

3.1 製法



(反応式中、R¹、A、R²及びR³は前記の意味を有し、Z¹はハロゲン原子を、R³は水素原子又はエステル残基を意味する)

一般式(Ia)で示される本発明化合物は、式(III)で示されるチオ尿素と反応させることにより製造される。一般式(Ib)で示される本発明の2,4-ジオキソチアゾリジン誘導体は化合物(Ia)あるいは化合物(Ia)の反応物を加水分解することにより製造

される。

ここにZ¹が示すハロゲン原子としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などが挙げられ、またR³が示すエステル残基としては塩酸アルキル基、ベンジル基などのアルキル基などのエステルを形成しうる基であればよい。

前段の反応は、通常メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ネオペンタノール、ネオペンタノールなどのアルコール類やジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど反応に不活性な有機溶媒中に行なわれる。特に次いで酸性加水分解工程に反応液をそのまま付すときなどを考慮すればアルコール類が好ましい。

原料化合物の使用量は、等モル反応であるから化合物(II)と(III)とを等モルとよいが、入手が容易な化合物(III)を過剰モルとしてもよい。

反応温度は、通常加熱下に行なわれ、特に使用溶媒の沸点温度下に行なうのが有利である。

反応に際し、反応により生成するハロゲン化水素酸をトラップする物質例えば酢酸ナトリウムや

酢酸カリウムなどを添加するのが好ましい。

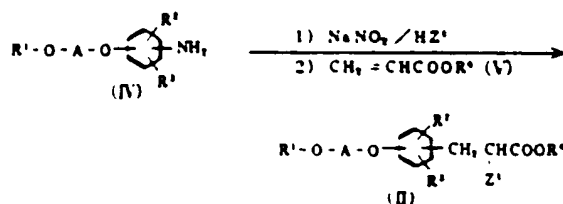
反応時間は、原料化合物の種類や反応条件などを考慮して適宜設定される。

反応生成物(1a)は単離してもよく、あるいは反応液をそのまま次工程に付すこともできる。

後段の反応は、前段と同様の反応に不活性な溶媒、特にアルコール類中で、過剰量の水及び酸、例えば塩酸や臭化水素酸などの強酸の存在下に、通常加熱好ましくは加熱還流することにより行なわれる。

反応時間は原料化合物の種類、反応条件等を考慮して適宜設定される。

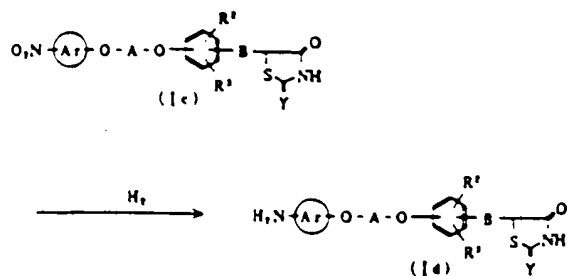
なお、原料化合物(II)は、以下のようにして入手することができる。



をそのまま第1製造に付すと、対応する目的物が得られる。

従って、R¹がアミノ置換アリール基である目的化合物を製造するときは、R¹がニトロ置換アリール基である化合物(IV)を原料として反応させた後、そのまま第1製造に付し、その後還元する方法が有利である。

第2製造



(反応式中、R¹、R²、A及びYは前記の意味を有し、(Ar)はアリール環を意味する)

本発明化合物中一般式(1d)で示される化合物は、前記の通り、一般式(1c)で示されるニトロ化合物

(反応式中、R¹、R²、R³、A、Z¹及びR⁴は前記の意味を有する。)

すなわち、アニリン誘導体(IV)〔このものは、アニリン化合物として入手しうる場合と、対応するニトロ化合物を還元して得る場合がある〕を、第1製造と同様の反応に不活性な有機溶媒中、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸の存在下に、亜硝酸ナトリウム(IV)などのジアゾ化剤を1.0で以下の温度で加えてジアゾ化し、これに酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(II)などの銅触媒の存在下にアクリル酸又はそのエステルと室温下反応させることによって原料化合物(II)とすることができる。

反応終了は窒素ガスの発生の終了で確認する。

なお、このジアゾ化反応の際、R¹がアミノ置換アリール基であるアニリン誘導体(IV)を使用するときは、後記実施例において明らかなように、ビス体の他、R¹がハロゲン置換アリール基や、シアノメチル置換アリール基である原料化合物(II)が新生するので、この原料化合物(II)を含む反応液

を還元することにより製造できる。

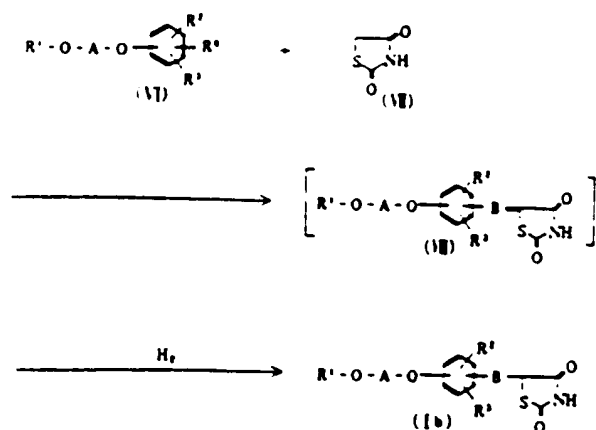
反応は、アルコール類、あるいは酢酸などの反応に関与しない有機溶媒中、ラネーニッケルやパラジウム炭素などを触媒とする液相還元、あるいは亜鉛、鉄などの金属と塩酸、酢酸などの酸による化学還元を方法によって選択することによって行なわれる。

その他の製造法

本発明化合物中、モノ官能性低級アルキルアミンが置換したアリール基を有する化合物は、第2製造で得られたアミノ置換アリール基を有する化合物と低級アルキルハライドや低級アルキルスルホネートとを反応によりNアルキル化することにより製造できる。

また、本発明化合物中、2,4-ジオキソチアゾリジン化合物(1b)は、対応するアルデヒド又はケトン(VI)と、2,4-ジオキソチアゾリジン(VII)とを、ピロリジン、ナトリウムアルコール、酢酸ナトリウムなどの塩基触媒又は三フッ化ホウ素、四塩化チタンなどのルイス酸触媒の存在下に脱水

配合された後、パラソーム塩基などの触媒の存在下に糖基転移化することによっても製造することができる(次式参照)。



(反応式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A及びBは前記の意味を有し、 R^4 は式 $\text{B}^1\text{-CHO}$ 又は $\text{B}^1\text{-C(=O)-R}^4$ で示される基を、ここに B^1 は単結合又は炭素数が1乃至5個の低級アルキレン基を、 B^2 は単結合又は炭素数が1乃至4個の低級アルキレン基を、 R^5 は1

組)で個別飼育し体重40g前後のものを用いて試験した。

血糖値の測定は尾静脈より10μlの血液を採取し、0.33Nの過塩素酸100μlで分蛋白後、遠心分離を行い上澄液のグルコースをグルコースオキナーゼ法を用いて測定した。血糖が200mg/dl以上の動物6匹を1群として試験に供した。

薬剤は0.5%メチルセルローズに懸濁し4日間毎日経口投与を行なった。薬剤投与前および5日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。

血糖低下活性は薬剤投与前に対する低下率で表わし、有意の限界値 $p=0.05$ として統計学的に評価した。

$$\begin{array}{l}
 + = P < 0.05 \\
 ++ = P < 0.01 \\
 +++ = P < 0.001
 \end{array}$$

その結果、本発明化合物は10~300mg/kgの範囲で効果が認められた。

乃至5個の低級アルキレン基を意味する。)

このようにして製造された本発明化合物(I)は、遊離のままであるいは塩として単離され、精製される。

単離・精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー、特にシリカゲルカラムクロマトグラフィーなど通常の化学操作を適用することにより行なわれる。

(発明の効果)

本発明化合物(I)及びその塩は、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、糖尿病状に非インスリン依存型真性糖尿病(Ⅱ型)や糖尿病の各種合併症の予防治療剤やインスリンとの併用薬剤として有用である。

本発明のインスリン感受性増強作用に基づく血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

血糖低下活性

4~5ヶ月の雄性KKマウスを日本クレアより入手した。動物は高カロリー食(CMF、オリエンタル

一般式(I)で示される化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターナ、タルク、ゼラチン、黄芩、ベクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他薬用のものが例示される。

製剤は、従来のスルホニルウレア剤などの合成血糖低下剤と同様、インスリン注射などの煩雑さを避けるために、錠剤、カプセル剤、散剤、錠剤、固形剤、丸剤などの経口投与製剤とするのが有利であるが、注射剤、点剤、貼付剤(口腔内を含む)や経鼻剤などの非経口投与製剤とすることも可能である。

本発明化合物の臨床的投与量は、適応される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜投

定されるが、通常成人1日当り経口投与で10～2000mgであり、これを1回あるいは2～数回に分けて投与する。

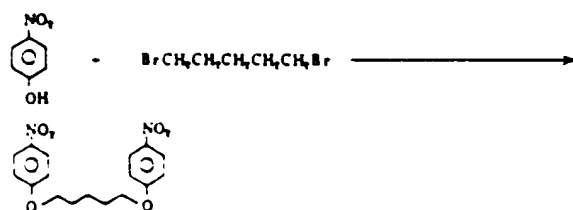
(実施例)

以下に実施例を掲記し本発明を更に詳細に説明する。

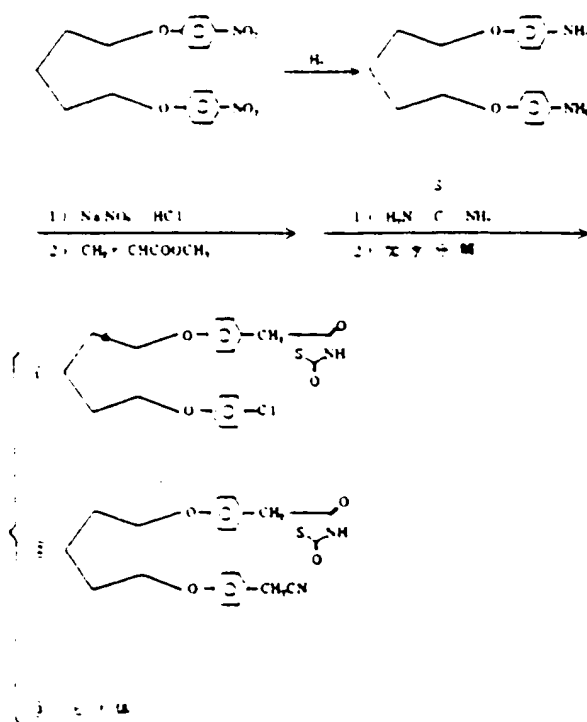
なお、本発明原料化合物中には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。

また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合わせて記載する。

参考例1.



実施例1



1,5-ビス(4-ニトロフェノキシ)ペンタン 46g (0.2モル)、4-ニトロフェノール 556g (0.4モル)、炭酸カリウム 60g をジメチルホルムアミド 500ml 中 60～70℃ にて 8 時間攪拌した。反応終了後、水 300ml を加え晶出した結晶を回収、メタノールにて洗浄して 1,5-ビス(4-ニトロフェノキシ)ペンタン 70g を得た。

1,5-ビス(4-ニトロフェノキシ)ペンタン 346g (0.1モル)を酢酸1ℓ中、ラウリルアルコール10mlを無水として用いて溶解せしめ、酢酸を前法した。残液をメタノール2ℓに溶解し、濃塩酸200mlを加えた後、0℃に冷却した。かきまぜながら、亜硝酸ナトリウム138g (0.2モル)に逐次溶解し、10℃以下で終了した。反応終了後、メタノール300gを加え、酸化銅(Ⅰ)10gを加えて、1夜室温に放置した。反応が完了したことを確認した後、減圧にて蒸留した。残液をメタノール2ℓに溶解し、メタノール層を分離し、無水炭酸マグネシウムで乾燥後、メタノールを前法した。残液をメタノール200mlに溶解し、ナトリウム152g (0.2モル)、酢酸ナトリウム165g (0.2モル)を加えて、140℃の油浴上15時間加熱攪拌した後、4N-塩酸100mlを加えて、更に140℃の油浴上15時間加熱攪拌した。減圧下にメタノールを前法し、水500ml、酢酸エチル500mlを加えて酢酸エチル層を分離し、無水炭酸マグネシウムで乾燥後、酢酸エチルを前法した。残液をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーに付し(層展開:2%のメタノールを含んだクロロホルム), $R_f=0.56$ の層出分を集めて 5-[p-[[5-(p-クロロフェノキシ)ペンチル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン(化合物A) 28gを得た。

次に, $R_f=0.43$ の層出分を集めて, 5-[p-[[5-(p-ニトロフェノキシ)ペンチル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン(化合物B) 1gを得た。

なお, $R_f=0.11$ の層出分を集めてビス体 8 gを得た。

化合物A

理化学的性状

$R_f=0.56$

融点 92~93℃ メタノール

元素分析値 ($C_{11}H_{17}NO_4S$ Cl として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
理論値	60.07	5.28	3.34	7.64	8.44
実験値	60.14	5.44	3.14	7.56	8.33

質量分析値 (m/z): 418 ($M-1$)⁺

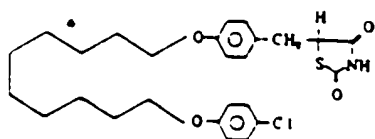
~~1192~~

488 (1H, dd, $-\overset{1}{CH}-$)
685~734 (8H, m, フェニル)
120 (1H, brs, NH)

実施例 2

1,10-ビス(p-ニトロフェノキシ)デカンを原料とした他は, 実施例1と同様に処理して以下の化合物を得た。

化合物C



5-[p-[[10-(p-クロロフェノキシ)デシル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン

原料化合物: 1,10-ビス(p-ニトロフェノキシ)デカン

理化学的性状

$R_f=0.42$

樹脂状

元素分析値 ($C_{26}H_{39}NO_4S$ Cl として)

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 14~19 (6H, m, $-\overset{1}{CH_2}-\underset{2}{(CH_2)_8}-CH_2-$)
302 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$)
330 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$)
38~405 (4H, m, $-O-CH_2-$)
484 (1H, dd, $-\overset{1}{CH}-$)
67~834 (8H, m, フェニル)
1192 (1H, br, NH)

化合物B

理化学的性状

$R_f=0.43$

樹脂状

質量分析値 (m/z): 423 ($M-1$)⁺

~~1192~~

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : ν 2256 cm^{-1} ($C\equiv N$)

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 14~18.5 (6H, m, $-\overset{1}{CH_2}-\underset{2}{(CH_2)_8}-CH_2-$)
306 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$)
394 (2H, s, $N\equiv C-CH_2-$)
39~405 (4H, m, $-O-CH_2-$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論値	63.72	6.58	2.86	6.54
実験値	63.98	6.63	2.71	6.55

質量分析値 (m/z): 488 ($M-1$)⁺

~~1192~~

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 13~19 (16H, m, $-\overset{1}{CH_2}-\underset{2}{(CH_2)_8}-CH_2-$)
316 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$)
345 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$)
450 (1H, dd, $-\overset{1}{CH}-$)
68~73 (8H, m, フェニル)
82 (1H, br, NH)

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 井理士 長 井 省 三
井理士 森 田 拓